

51

Int. Cl. 2:

C 07 C 69/95

19 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

C 07 C 69/14

C 07 C 67/00

A 61 K 31/19

A 61 K 31/22

DEUTSCHES PATENTAMT



Benennung

DE

DT 27 01 455 A 1

11

Offenlegungsschrift

27 01 455

21

Aktenzeichen:

P 27 01 455.7

22

Anmeldetag:

14. 1. 77

23

Offenlegungstag:

21. 7. 77

31

Unionspriorität:

32 33 31

14. 1. 76 Großbritannien 1384-76

54

Bezeichnung:

Neue Cyclopentanverbindungen

71

Anmelder:

May & Baker Ltd., Dagenham, Essex (Großbritannien)

74

Vertreter:

Zumstein sen., F., Dr.; Assmann, E., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;
Koenigsberger, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Holzbauer, R., Dipl.-Phys.;
Zumstein jun., F., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Klingseisen, F., Dipl.-Ing.;
Pat.-Anwälte, 8000 München

72

Erfinder:

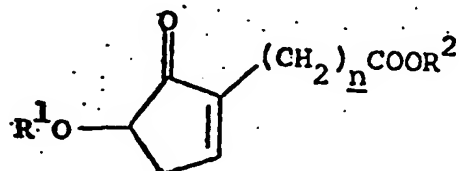
Caton, Michael Peter Lear, Upminster; Parker, Trevor, Romford;
Essex (Großbritannien); Watkins, Gordon Leonard, Santa Monica,
Calif. (V.St.A.)

BEST AVAILABLE COPY

1 V 66 10 72 1 V

P a t e n t a n s p r ü c h e =====

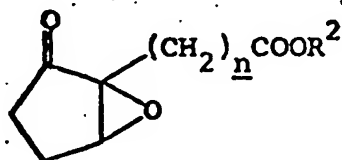
1. Cyclopentanderivate der allgemeinen Formel



(worin R^1 ein Wasserstoffatom oder eine carboxylische Acylgruppe darstellt, R^2 ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen darstellt und n eine ganze Zahl von 4 bis 8 bedeutet) und wenn R^2 ein Wasserstoffatom darstellt, die Salze dieser Derivate.

2. (\pm) -7-(4-Acetoxy-5-oxocyclopent-1-enyl)-heptansäure und deren Salze, der (\pm) -7-(4-Acetoxy-5-oxocyclopent-1-enyl)-heptansäuremethylester und der (\pm) -7-(4-Hydroxy-5-oxocyclopent-1-enyl)-heptansäure-methylester.

3. Verfahren zur Herstellung eines Cyclopentanderivats gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



(worin R^2 und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen) mit einer Mineralsäure oder mit einer Carbonsäure der Formel $R^{1'}-OH$ umsetzt, worin $R^{1'}$ eine carboxylische Acylgruppe bedeutet.

4. Verfahren gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man eine verdünnte Mineralsäure verwendet, um ein Cyclopentanderivat gemäß Anspruch 1 zu erhalten, worin R^1 ein Wasserstoffatom bedeutet.
5. Verfahren gemäß Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt wird.
6. Verfahren zur Herstellung eines Cyclopentanderivats der in Anspruch 1 dargestellten allgemeinen Formel, worin R^2 eine Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Carbonsäure derselben Formel, worin jedoch R^2 ein Wasserstoffatom bedeutet, nach Methoden verestert, die für die Überführung einer Carboxygruppe in eine Alkoxy-carbonylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen in ihrem Alkylteil bekannt sind.
7. Verfahren gemäß Anspruch 3 oder 6, worin das erhaltene Cyclopentanderivat der in Anspruch 1 dargestellten allgemeinen Formel eine Verbindung dieser Formel darstellt, worin R^1 eine carboxylische Acylgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man nach an sich bekannten Methoden die Gruppe R^1O- dieser Verbindung in eine Hydroxygruppe durch Hydrolyse überführt.
8. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 3 bis 5 und 7, dadurch gekennzeichnet, daß sich eine Umwandlungsstufe nach an sich bekannten Methoden anschließt für die Umwandlung des erhaltenen Cyclopentanderivats der in Anspruch 1 dargestellten allgemeinen Formel, in der in diesem Fall R^2 ein Wasserstoffatom bedeutet, zur Erzielung eines Salzes.
9. Pharmazeutische Zusammensetzungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff zumindest ein Cyclopentanderivat der in Anspruch 1 dargestellten allgemeinen Formel oder wenn

R^2 in dieser Formel ein Wasserstoffatom bedeutet, ein nicht toxisches Salz eines derartigen Derivats zusammen mit einem pharmazeutischen Träger oder pharmazeutischen Umhüllungsmittel enthalten.

Dr. F. Zumstein sen. - Dr. E. Assmarin - Dr. R. Koenigsberger
 Dipl.-Phys. R. Holzbauer - Dipl.-Ing. F. Klingseisen - Dr. F. Zumstein jun.
 PATENTANWÄLTE

4

PA Dr. Zumstein et al, Bräuhäusstraße 4, 8000 München 2

8 MÜNCHEN 2,
 BRÄUHAUSSTRASSE 4
 TELEFON: SAMMEL-NR. 225341
 TELEGRAMME: ZUMPAT
 TELEX 529979

Case 829

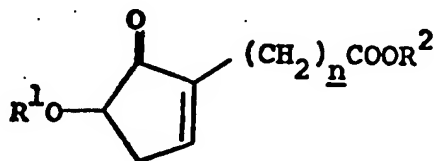
14/P1

MAY & BAKER LIMITED, Dagenham, Essex/Großbritannien

Neue Cyclopentanverbindungen

Die Erfindung betrifft neue Cyclopentanderivate, ein Verfahren zu deren Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen.

Erfindungsgemäß werden neue Cyclopentanderivate der allgemeinen Formel



I

vorgesehen, [worin R¹ ein Wasserstoffatom oder eine carboxyli-
 sche Acylgruppe, beispielsweise eine geradkettige oder ver-
 zweigte Alkanoylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine
 Benzoylgruppe darstellt, R² ein Wasserstoffatom oder eine ge-
 radkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlen-
 stoffatomen (z. B. von 1 bis 4 oder von 7 bis 12 Kohlenstoff-
 atomen) bedeutet und n eine ganze Zahl von 4 bis 8, vorzugs-

709829/1070

weise 6 darstellt] und wenn R^2 ein Wasserstoffatom bedeutet, deren Salze, beispielsweise Salze von Alkalimetallen (z. B. Natrium oder Kalium), Erdalkalimetallen (z. B. Calcium oder Magnesium), Ammoniak oder Aminen (z. B. Äthylamin, Triäthylamin oder Pyridin).

Wie es für den Fachmann ersichtlich sein wird, besitzt die in der allgemeinen Formel I gezeigte Struktur zumindest ein Chiralitätszentrum, wobei dieses Chiralitätszentrum an dem Ring-Kohlenstoffatom sitzt, an das die Gruppe R^1O- geknüpft ist. Zusätzlich zu diesem Chiralitätszentrum können weitere Chiralitätszentren in den durch die Symbole R^1 bzw. R^2 dargestellten Acyl- oder Alkylgruppen auftreten. Bekanntermaßen führt die Anwesenheit von Chiralitätszentren zur Existenz von Isomeren. Demgemäß liegen im Bereich der Erfindung sämtliche Isomere der allgemeinen Formel I und deren Mischungen.

Die Verbindungen der Formel I und wenn R^2 ein Wasserstoffatom bedeutet, deren nicht toxische Salze, besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, einschließlich insbesondere der Ausbildung einer Hypertension und der Inhibierung der Magensäuresekretion. Bei Laboruntersuchungen zeigt es sich, daß die Verbindungen der Formel I führen zu:

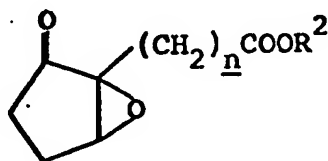
(a) einem Anstieg von 10 mm Hg beim mittleren Blutdruck der Urethan-anaestetisierten Pempidin (1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin)-behandelten normotensiven Ratte bei Dosen zwischen 20 und 50 $\mu\text{g/kg}$ Tierkörpergewicht bei intravenöser Verabreichung und

(b) einer 10- bis 35-prozentigen Inhibition der Pentagastrin-induzierten Magensäuresekretion bei der Ratte bei einer Dosis von 50 $\mu\text{g/kg}$ Tierkörpergewicht pro Minute bei oraler Verabreichung in Lösung in wäßriger Natriumchloridlösung während 60 Minuten.

Die Verbindungen sind demgemäß für die Behandlung oder die Verhinderung eines niedrigen Blutdrucks oder die Inhibierung der Magensäuresekretion verwendbar.

Die Verbindungen der Formel I und sofern anwendbar, deren Salze, sind als Zwischenprodukte bei der Herstellung von 10-Hydroxyprostaglandinen und deren Derivaten und Analogen verwendbar. Prostaglandine besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, beispielsweise die Ausbildung einer Hypotension, Bronchodilatation, die Inhibierung der Magensäuresekretion und die Stimulierung der Uteruskontraktion und sie sind demgemäß verwendbar als Pharmazeutika und als Bestandteile in pharmazeutischen Zusammensetzungen.

Gemäß einem weiteren Merkmal der vorliegenden Erfindung werden die Verbindungen der Formel I hergestellt durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



II

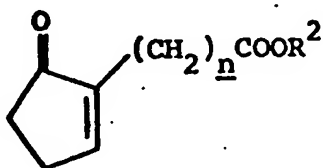
(worin R^2 und n die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen) mit einer anorganischen Säure oder einer Carbonsäure der Formel $R^{1'}-OH$ (worin $R^{1'}$ eine carboxylische Acylgruppe bzw. Carbonsäuregruppe bedeutet), vorzugsweise als Reaktionsmedium und vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, beispielsweise der Rückflußtemperatur der Reaktionsmischung.

Ist das saure Reagens eine anorganische Säure, so ist die erhaltene Verbindung der Formel I eine solche, in der R^1 ein Wasserstoffatom bedeutet und R^2 und n die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen. Vorzugsweise wird die Reaktion mit verdünnter anorganischer Säure, beispielsweise verdünnter Schwefelsäure, vorzugsweise in Gegenwart eines inerten organi-

schen Lösungsmittels, z. B. Aceton oder Dioxan durchgeführt.

Ist das saure Reagens eine Carbonsäure, so ist die erhaltene Verbindung der Formel I eine solche, in der R^1 eine Acylgruppe darstellt, die der carboxylischen Acylgruppe $R^{1'}$ der verwendeten Säure entspricht und R^2 und n besitzen die vorstehend angegebene Bedeutung.

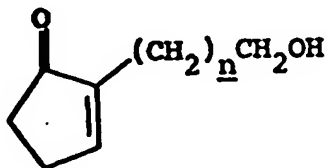
Die Verbindungen der Formel II werden durch Epoxydierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



III

(worin R^2 und n die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen), vorzugsweise durch Umsetzung mit Wasserstoffperoxid und einem Alkalimetallhydroxyd (z. B. Natriumhydroxyd) in einem inerten organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem Alkanol mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (z. B. Methanol) bei einer Temperatur nahe oder unterhalb der Raumtemperatur, vorzugsweise bei einer Temperatur von 0 bis 25°C hergestellt.

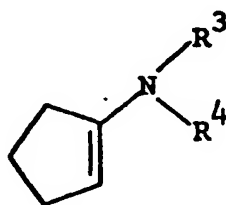
Die Verbindungen der Formel III, worin R^2 ein Wasserstoffatom bedeutet und n die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt, werden durch Oxidation einer Verbindung der allgemeinen Formel



IV

(worin n die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt), vorzugsweise durch Einwirken von Chromtrioxid und wäßriger Schwefelsäure in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels, z. B. Aceton, bei einer Temperatur nahe oder unterhalb der Raumtemperatur hergestellt.

Die Verbindungen der Formel IV werden hergestellt durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

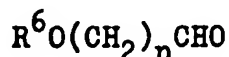


V

(worin R^3 und R^4 jeweils eine Alkylgruppe bedeuten oder R^3 und R^4 zusammen eine 4- oder 5-gliedrige Kohlenwasserstoffkette bedeuten, die durch ein oder zwei Sauerstoff- oder Stickstoffatome - wobei derartige zusätzliche Stickstoffatome in Form

von $-N=$ oder $\begin{array}{c} R^5 \\ | \\ -N- \end{array}$ vorliegen, worin R^5 eine Alkylgruppe bede-

tet - unterbrochen sein können, wobei die Kohlenstoffatome in dieser Kohlenwasserstoffkette gegebenenfalls jeweils ein oder zwei Alkylgruppen enthalten) mit einem Aldehyd der allgemeinen Formel



VI

worin R^6 ein Wasserstoffatom oder eine 2-Tetrahydropyranylgruppe, unsubstituiert oder substituiert durch z. B. zumindest eine Alkylgruppe, darstellt und n die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt. Die Umsetzung wird durchgeführt, indem man die Reaktanten in einem inerten organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem aromatischen Kohlenwasserstoff (z. B. Benzol) unter kontinuierlicher Entfernung von Wasser, vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen 60 und 120°C erhitzt, wonach

sich eine Hydrolyse unter wäßrig-sauren Bedingungen (z. B. mit Salzsäure), vorzugsweise bei Raumtemperatur, anschließt und indem man dann mit einer Säure (z. B. konzentrierte Salzsäure), vorzugsweise bei ca. 100°C und vorzugsweise in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie einem Alkohol (z. B. Butanol) erhitzt, um eine Wanderung der Doppelbindung von der exocyclischen in die endocyclische Stellung zu bewirken.

Gemäß einem weiteren Merkmal der vorliegenden Erfindung werden die Verbindungen der Formel I, worin R^2 eine Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen darstellt und R^1 und n wie vorstehend definiert sind, hergestellt, indem man eine entsprechende Carbonsäure der Formel I, worin R^2 ein Wasserstoffatom bedeutet, durch Anwendung oder Anpassung von für die Veresterung von Carbonsäuren bekannten Methoden verestert.

Somit kann die Veresterung durchgeführt werden durch Umsetzung der Carbonsäure mit (i) einem Alkohol der allgemeinen Formel



VII

(worin R^7 eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeutet), wobei ein Überschuß desselben als Lösungsmittelmedium verwendet werden kann, in Gegenwart einer anorganischen Säure, z. B. Salzsäure oder Schwefelsäure, vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen 50 und 160°C und vorteilhafterweise bei der Rückflußtemperatur der Reaktionsmischung oder (ii) wenn der gewünschte Ester eine Verbindung der Formel I darstellt, worin R^2 eine Gruppe der Formel $-CHR^8R^9$ bedeutet (worin die Symbole R^8 und R^9 identisch oder verschieden sind und jeweils eine Alkylgruppe oder vorzugsweise ein Wasserstoffatom bedeuten, wobei die Gesamtanzahl der Kohlenstoffatome in der Gruppe $-CHR^8R^9$ höchstens 12 beträgt) durch Umsetzung mit einem Diazoalkan der allgemeinen Formel



VIII

709829/1070

(worin R^8 und R^9 die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen) in einem inerten organischen Lösungsmittel, vorzugsweise einem Dialkyläther (z. B. Diäthyläther) vorzugsweise bei Raumtemperatur.

Alternativ kann ein Silbersalz einer derartigen Carbonsäure der Formel I mit einem Alkylhalogenid der allgemeinen Formel



IX

(worin Z^1 ein Halogenatom bedeutet und R^7 die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt), gegebenenfalls in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels, z. B. eines aromatischen Kohlenwasserstoffs (z. B. Benzol) bei erhöhter Temperatur, beispielsweise zwischen 40 und 110°C und vorteilhafterweise bei der Rückflußtemperatur der Reaktionsmischung umgesetzt werden.

Verbindungen der Formel III, worin R^2 eine Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeutet und n die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt, können hergestellt werden durch Veresterung einer entsprechenden Carbonsäure der Formel III, worin R^2 ein Wasserstoffatom bedeutet, wobei man die vorstehend für die Veresterung von Carbonsäuren der Formel I beschriebenen Methoden anwendet oder anpaßt.

Gemäß einem anderen Merkmal der Erfindung werden Verbindungen der Formel I, worin R^1 ein Wasserstoffatom bedeutet, hergestellt, indem man nach an sich bekannten Methoden Verbindungen derjenigen Formel, worin R^1 eine carboxylische Acylgruppe bedeutet, beispielsweise durch Einwirkung eines Alkalimetallcarbonats, z. B. Natriumcarbonat, in einem wäbrig-alkanolischen Medium, z. B. wäbrigem Methanol hydrolysiert.

Als weiteres Merkmal der vorliegenden Erfindung werden Salze von Carbonsäuren der Formel I, worin R^2 ein Wasserstoffatom bedeutet, (worin R^1 und n die vorstehend angegebene Bedeutung

besitzen) hergestellt durch Anwendung oder Anpassung an sich bekannter Methoden für die Herstellung von Salzen von Carbon-säuren, beispielsweise durch Umsetzung stöchiometrischer Mengen einer Säure der Formel I (worin R^2 ein Wasserstoffatom bedeutet) und der geeigneten Base, z. B. ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxyd oder-carbonat, Ammoniumhydroxyd, Ammoniak oder ein Amin, in einem geeigneten Lösungsmittel, das vorzugsweise im Fall der Herstellung von Alkalimetallsalzen Wasser ist und im Fall der Herstellung von Aminsalzen Wasser oder Isopropanol ist. Die Salze können durch Lyophilisierung der Lösung oder wenn sie ausreichend unlöslich in dem Reaktionsmedium sind, durch Filtration, nötigenfalls nach Entfernung eines Teils des Lösungsmittels isoliert werden.

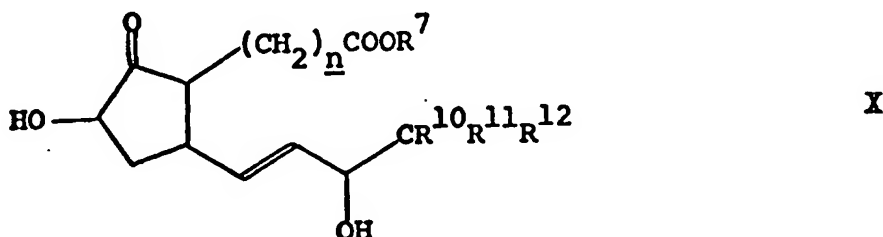
Ebenso wie sie als solche selbst und als Zwischenprodukte für die Herstellung von Prostaglandinen und deren Derivaten und Analogen verwendbar sind, können die Salze der Säuren der Formel I, worin R^2 ein Wasserstoffatom bedeutet, zu Zwecken der Reinigung der Stammsäuren der Formel I, beispielsweise durch Ausnutzung der Löslichkeitsunterschiede zwischen den Salzen und der Stammsäure in Wasser und in organischen Lösungsmitteln nach Techniken, die dem Fachmann allgemein bekannt sind, verwendet werden. Die Stammsäuren der Formel I können aus ihren Salzen nach an sich bekannten Methoden, beispielsweise durch Behandlung mit einer anorganischen Säure, z. B. verdünnter Salzsäure, regeneriert werden.

Es versteht sich, daß wenn vorliegend auf Verbindungen der Formel I Bezug genommen wird, es beabsichtigt ist, dort wo es der Zusammenhang zuläßt, ebenso auf die Salze der Verbindungen der Formel I, worin R^2 ein Wasserstoffatom bedeutet, Bezug zu nehmen.

Wie der Fachmann rasch erkennen wird, können die enantiomeren Formen der Verbindungen der Erfindung, die von dem vorgenannten Chiralitätszentrum bzw. den Chiralitätszentren herrühren, durch

Anwendung oder Anpassung an sich bekannter Methoden getrennt werden. Beispielsweise können enantiomere Formen der sauren Verbindungen der Formel I, worin R^2 ein Wasserstoffatom bedeutet, durch Bildung von Salzen mit einer optisch aktiven Base und anschließende Abtrennung des erhaltenen Diastereomeren-Paares, beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittelsystem, gefolgt von einer separaten Regenerierung der enantiomeren Säuren der Formel I, getrennt werden.

Die 10-Hydroxyprostaglandine und deren Derivate und Analoge, die aus den Verbindungen der Formel I hergestellt werden können, umfassen diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R^7 eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 (vorzugsweise 1 bis 4 oder 7 bis 12) Kohlenstoffatomen darstellt, R^{10} und R^{11} gleiche oder verschiedenartige Bedeutungen besitzen und jeweils ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, R^{12} ein Wasserstoffatom oder vorzugsweise eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 10 (vorzugsweise 3, 6 oder insbesondere 4) Kohlenstoffatomen bedeutet und n eine ganze Zahl von 4 bis 8, vorzugsweise 6 darstellt.

In den Verbindungen der Formel X liegt die Vinylengruppe in der Seitenkette $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{R}^{12}$ in der Transkonfiguration vor.

Wie der Fachmann rasch erkennen wird, besitzt die in der allgemeinen Formel X gezeigte Struktur zumindest 4 Chiralitätszentren, wobei 3 dieser Chiralitätszentren an den Ring-Kohlenstoffatomen sitzen, an die die Hydroxygruppe und die Seitenketten $-(CH_2)_nCOOR^7$ und $-CH=CH-CH(OH)-CR^{10}R^{11}R^{12}$ geknüpft sind und das vierte Chiralitätszentrum liegt an dem Kohlenstoffatom in der Hydroxymethylengruppe in der Seitenkette $-CH=CH-CH(OH)-CR^{10}R^{11}R^{12}$. Weitere Chiralitätszentren können in der Gruppe $-CR^{10}R^{11}R^{12}$ oder in den Alkylgruppen, dargestellt durch die Symbole R^7 , R^{10} , R^{11} und R^{12} auftreten. Die Anwesenheit von Chiralitätszentren führt bekanntermaßen zu dem Vorliegen von Isomeren. Jedoch besitzen die Verbindungen der Formel X sämtlich eine derartige Konfiguration, daß die Seitenketten $-(CH_2)_nCOOR^7$ und $-CH=CH-CH(OH)-CR^{10}R^{11}R^{12}$ im Hinblick zueinander transständig sind.

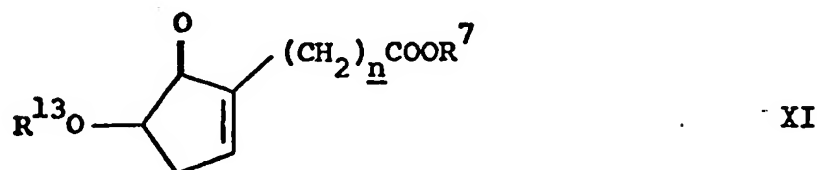
Vorliegend wird im Hinblick auf die Verbindungen der Formel X das von Nelson, J. Med. Chem., 17 (9), (1974), 911-918 beschriebene Nomenklatursystem verwendet.

Die Verbindungen der Formel X besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften einschließlich beispielsweise der Hervorbringung einer Hypotension, Bronchodilatation, der Inhibierung der Magensäuresekretion und der Stimulierung der Uterus-Kontraktion und eine dämpfende Aktivität in Bezug auf das Zentralnervensystem.

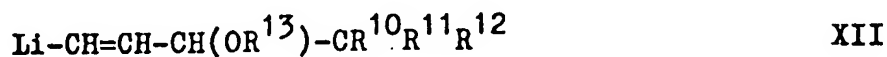
Bei Laboruntersuchungen zeigte der (\pm) -(10R- und S, 15S)-11-Deoxy-10-hydroxyprostaglandin- E_1 -methylester eine gute Aktivität bei der Stimulierung der Uterus-Kontraktion und eine gute Aktivität bei der Erniedrigung beim diastolischen Blutdruck.

- 14 -
14

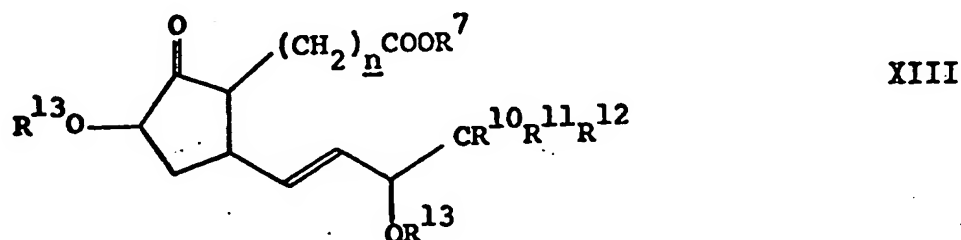
Verbindungen der Formel X werden hergestellt durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel



(worin R^7 und n die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen und R^{13} eine geeignete säurelabile Schutzgruppe bedeutet) mit einer Lösung einer Verbindung der allgemeinen Formel



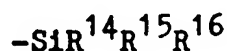
(worin R^{10} , R^{11} , R^{12} und R^{13} die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen) in einem Äther, z. B. Diäthyläther oder Tetrahydrofuran in Gegenwart einer Kupferverbindung, vorzugsweise einer Cupro-Kupferverbindung, die in dem Ätherlösungsmittel löslich ist, unter wasserfreien Bedingungen in einer inerten Atmosphäre (z. B. Stickstoff oder Argon) und bei einer niedrigen Temperatur (vorzugsweise zwischen -10 und -80°C , insbesondere zwischen -15 und -25°C) unter Bildung von Verbindungen der allgemeinen Formel



- 12 -
15

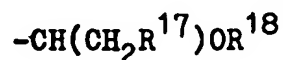
(worin R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} und n die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen und wobei die durch das Symbol R^{13} dargestellten Gruppen gleich oder verschieden sind), gefolgt von einer Hydrolyse der Verbindungen der Formel XIII unter milden sauren Bedingungen (beispielsweise in 60 bis 80 % Vol./Vol. wäßriger Essigsäure in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels, z. B. Diäthyläther oder Tetrahydrofuran, vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen 15 und 50°C), um Verbindungen der Formel X zu bilden.

Geeignete säurelabile Schutzgruppen, dargestellt durch R^{13} sind diejenigen, die rasch durch saure Hydrolyse entfernt werden und die keine Nebenreaktionen hervorrufen, beispielsweise eine 2-Tetrahydropyranylgruppe, unsubstituiert oder substituiert durch zumindest eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe, enthaltend 1 bis 4 Kohlenstoffatome oder eine 2-Tetrahydrofuranylgruppe oder eine Trialkylsilylgruppe der allgemeinen Formel



XIV

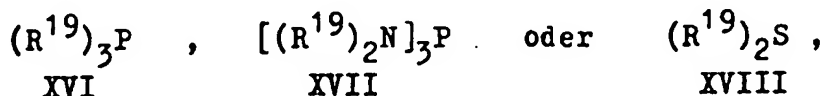
(worin R^{14} und R^{15} , die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine Methyl- oder Äthylgruppe bedeuten und R^{16} eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt), z. B. eine Trimethylsilyl-, Dimethylisopropylsilyl- oder tert.-Butyldimethylsilylgruppe oder eine 1-Alkoxyalkylgruppe der allgemeinen Formel



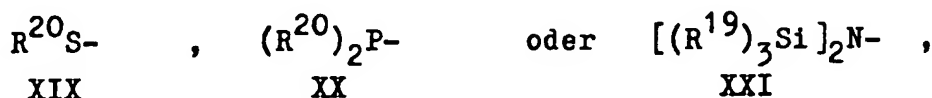
XV

(worin R^{17} ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt und R^{18} eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet), z. B. eine 1-Äthoxyäthylgruppe.

Geeignete Kupferverbindungen umfassen Komplexe, gebildet durch ein Alkynylkupfer, z. B. Pentinylkupfer mit einem wasserlöslichen tertiären Phosphin, z. B. Hexamethylphosphortrisamid oder insbesondere Komplexe, gebildet durch ein Cupro-Halogenid, z. B. Cuprojodid mit Verbindungen der allgemeinen Formeln



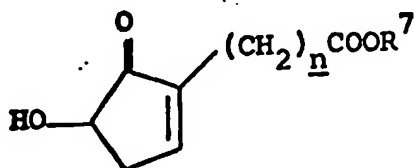
oder mit Liganden der allgemeinen Formeln



worin R^{19} eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt und R^{20} eine Aryl-, z. B. eine Phenylgruppe, bedeutet.

Die Verbindungen der Formel XII und die Kupferverbindungen können hergestellt werden durch Anwendung oder Anpassung an sich bekannter Methoden, beispielsweise Methoden, beschrieben von Sih et al, J.A.C.S., 97 (1975), 857-874 und von Corey et al, J.A.C.S. 94, (1972), 7210.

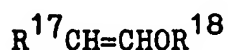
Verbindungen der Formel XI können hergestellt werden aus Verbindungen der allgemeinen Formel



XXII

(worin R^7 und n die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen), z. B. Verbindungen innerhalb der allgemeinen Formel I, unter Anwendung oder Anpassung an sich bekannter Methoden.

Beispielsweise können Verbindungen der Formel XI, worin R^{13} eine 2-Tetrahydropyranylgruppe, unsubstituiert oder substituiert durch zumindest eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine 2-Tetrahydrofuranylegruppe oder eine 1-Alkoxyalkylgruppe der Formel XV (worin R^{17} und R^{18} die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen) bedeutet, können hergestellt werden durch Umsetzung von Verbindungen der Formel XXII mit 2,3-Dihydropyran oder dem geeigneten alkylierten 2,3-Dihydropyran oder mit 2,3-Dihydrofuran oder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



XXIII

(worin R^{17} und R^{18} wie vorstehend definiert sind), z. B. Äthylvinyläther in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure, beispielsweise einer anorganischen Säure (z. B. konzentrierte Salzsäure) oder einer starken organischen Säure (z. B. p-Toluolsulfonsäure). Die Umsetzung wird vorzugsweise in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels, beispielsweise eines halogenierten Kohlenwasserstoffs, z. B. Dichlormethan, bei einer Temperatur zwischen 15 und 75°C, vorzugsweise zwischen 20 und 40°C, durchgeführt.

Verbindungen der Formel XI, worin R^{13} eine Trialkylsilylgruppe der Formel XIV (worin R^{14} , R^{15} und R^{16} die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen) bedeutet, können hergestellt werden durch Umsetzung von Verbindungen der Formel XXII mit einem Hexaalkyldisilazan der allgemeinen Formel



XXIV

(worin R^{14} , R^{15} und R^{16} die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen) in Gegenwart eines Trialkylchlorsilans der Formel $R^{16}R^{15}R^{14}SiCl$ (wobei R^{14} , R^{15} und R^{16} die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen) oder gasförmigem Chlorwasserstoff unter wasserfreien Bedingungen, beispielsweise in trockenem Tetrahy-

drofuran als Lösungsmittel.

Unter der vorliegend verwendeten Bezeichnung "an sich bekannte Methoden" sind Methoden zu verstehen, die bisher verwendet wurden oder in der Literatur beschrieben sind.

Die folgenden Beispiele 1, 2 und 3 erläutern die Herstellung der neuen Verbindungen der Formel I. Deren Verwendung bei der Herstellung von Verbindungen der Formel X wird in dem Bezugsbeispiel, das diesen Beispielen folgt, veranschaulicht.

Beispiel 1

Eine Lösung von 3,0 g (+)-7-(1,2-Epoxy-5-oxocyclopentyl)-heptansäure in 75 ml Eisessig wurde 8 Stunden am Rückfluß erhitzt. Die überschüssige Essigsäure wurde dann im Vakuum unter Erzielung eines Öls entfernt, das beim Stehenlassen kristallisierte. Die Umkristallisation aus einer Mischung von Wasser und Äthanol ergab 1,4 g (+)-7-(4-Acetoxy-5-oxocyclopent-1-enyl)-heptansäure, F. 62 - 65°C.

Elementaranalyse: $C_{14}H_{20}O_5$

berechnet: C 62,7, H 7,5 %

gefunden: C 62,9, H 7,8 %.

Das magnetische Kernresonanzspektrum (NMR) einer 10-prozentigen Lösung von (+)-7-(4-Acetoxy-5-oxocyclopent-1-enyl)-heptansäure in Deuteriochloroform zeigte die folgenden Maxima:

Multipletts bei 2,45 δ und 3,0 δ (J = 19 Hz) (Ringmethylen-Gruppe),

Tripletts bei 2,30 δ (Kettenmethylen-Gruppe, die der Carboxy-Gruppe benachbart ist),

Singulett bei 2,1 δ (Acetoxy-Gruppe),

Multiplett bei 2,0 δ - 2,5 δ (dem Ring benachbarte Kettenmethylen-Gruppe).

gruppe).

Die bei der vorstehenden Herstellung verwendete (+)-7-(1,2-Epoxy-5-oxocyclopentyl)-heptansäure wurde wie folgt erhalten:

Man behandelte eine gerührte Lösung von 16,5 g 7-(5-Oxocyclopent-1-enyl)-heptansäure in 400 ml Methanol langsam mit 32 ml einer wäßrigen Wasserstoffperoxydlösung (100 Volumenkonzentration) und 28 ml einer 4N-Natriumhydroxydlösung bei 5 bis 10°C und ließ 18 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Man konzentrierte die Lösung im Vakuum auf ein Volumen von ca. 100 ml ein und fügte dann 100 ml Wasser zu dem Rückstand zu. Die Mischung wurde mit Chloroform gewaschen und das Chloroform verworfen. Die wäßrige Lösung wurde dann mit Hilfe von Eisessig auf einen pH von 3 angesäuert. Die Mischung wurde mit Chloroform extrahiert und der Chloroformextrakt wurde mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und man erhielt 16,0 g (+)-7-(1,2-Epoxy-5-oxocyclopentyl)-heptansäure, das für die Verwendung zur Herstellung von (+)-7-(4-Acetoxy-5-oxocyclopent-1-enyl)-heptansäure ohne weitere Reinigung rein genug war.

Die bei der vorstehenden Herstellung verwendete 7-(5-Oxocyclopent-1-enyl)-heptansäure wurde wie folgt erhalten:

Man fügte 8N-Jones-Reagens [90 ml; hergestellt durch Auflösen von 24,0 g Chromtrioxid in einem geringen Volumen Wasser, sorgfältiges Behandeln mit 20,7 ml konzentrierter Schwefelsäure und Verdünnen mit Wasser auf 90 ml unter Kühlung] zu einer gerührten Lösung von 39,2 g 2-(7-Hydroxyheptyl)-cyclopent-2-enon in 400 ml Aceton bei 10 bis 22°C in einer derartigen Geschwindigkeit, daß die tiefrote Färbung, die durch die Zugabe eines Tropfens Jones-Reagens verursacht wurde, sich vor der Zugabe des nächsten Tropfens in grün änderte. Die erhaltene Mischung wurde dann 90 Minuten bei 15 bis 20°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit

- 17 -
20

ausreichend Wasser verdünnt, um die ausgefallenen Chromsalze zu lösen und dann viermal mit Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit Wasser gewaschen und dann dreimal mit 2N wäßriger Natriumcarbonatlösung extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Lösungen wurden dann durch tropfenweise Zugabe von konzentrierter Salzsäure auf pH 1 angesäuert und zweimal mit Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten ätherischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei man ein Öl erhielt, daß beim Stehenlassen kristallisierte. Die Umkristallisation aus einer Mischung von Petroläther (Siedepunkt 40 bis 60°C) und Diäthyläther ergab 28 g 7-(5-Oxocyclopent-1-enyl)-heptansäure F. 41 bis 43°C.

Elementaranalyse: $C_{12}H_{18}O_3$

berechnet: C 68,5, H 8,6 %,

gefunden: C 68,1, H 8,8 %.

Das bei der vorstehenden Herstellung als Ausgangsmaterial verwendete 2-(7-Hydroxyheptyl)-cyclopent-2-enon wurde wie folgt hergestellt:

Man erhitzte eine Mischung von 22 g 7-(2-Tetrahydropyraniloxy)-heptanal und 21,4 g 1-Morpholinocyclopenten, d.h., das Morpholinenamin von Cyclopentanon, in 25 ml Benzol während 12 Stunden unter Stickstoff zum Rückfluß und entfernte das freigesetzte Wasser kontinuierlich mit einem Dean-Stark-Kopf. Man fügte 10 ml Benzol und dann tropfenweise 28 ml 18-prozentige Salzsäure zu und rührte die Mischung 2 Stunden. Die organische Schicht wurde abgetrennt und eingedampft. Man fügte 72 ml konzentrierte Salzsäure und 300 ml Butanol zu dem Rückstand. Die Mischung wurde 1 Stunde auf 100°C erhitzt und die Lösung wurde dann unter Erzielung eines Öls eingeengt. Man fügte Diäthyläther zu und wusch die ätherische Lösung mit wäßrigem Natriumbicarbonat und dann mit Wasser und trocknete über Natriumsulfat. Man dampfte das Lösungsmittel ein und

destillierte den Rückstand unter vermindertem Druck, wobei man 11,7 g 2-(7-Hydroxyheptyl)-cyclopent-2-enon mit einem Siedepunkt von 125 bis 170°C/0,15 mm Hg erhielt. $n_D^{25} = 1,490$, λ_{\max} 228 m μ (Äthanol).

Beispiel 2

Methyl-(+)-7-[4-acetoxy-5-oxocyclopent-1-enyl]-heptanoat

Man behandelte eine Lösung von 1,0 g (+)-7-[4-Acetoxy-5-oxocyclopent-1-enyl]-heptansäure (hergestellt wie in Beispiel 1 beschrieben) in 10 ml trockenem Diäthyläther mit einer Lösung von 0,32 g Diazomethan in 5 ml trockenem Diäthyläther. Man ließ die Reaktionsmischung 2,5 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Man entfernte den Diäthyläther und überschüssiges Diazomethan im Vakuum und erhielt 1,06 g Methyl-(+)-7-[4-acetoxy-5-oxocyclopent-1-enyl]-heptanoat. $[\nu]_{\max}$ 1740 cm $^{-1}$, 1720 cm $^{-1}$, 1625 cm $^{-1}$, 1380 cm $^{-1}$, 1240 cm $^{-1}$, λ_{\max} (Äthanol) 232 m μ ; NMR (ca. 10-prozentige Lösung in Deuteriochloroform):

Multipletts bei 7,28 δ , 3,35 - 2,7 δ , 2,7-2,2 δ , 2,5 - 2,0 δ ,
2,0 - 1,05 δ ,

Dublett von Dubletts bei 5,15 δ (J = 3 Hz und 7 Hz),
Singulets bei 3,7 δ und 2,1 δ].

Beispiel 3

Man behandelte 7,66 g Methyl-(+)-7-[4-acetoxy-5-oxocyclopent-1-enyl]-heptanoat (hergestellt wie in Beispiel 2 beschrieben) mit einer Mischung von 200 mg Natriumcarbonat und 1 ml Wasser in 100 ml Methanol und ließ die Mischung 20 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Man verdampfte das Methanol im Vakuum, wobei die Temperatur bei ca. 20°C gehalten wurde. Man fügte 30 ml Wasser zu dem Rückstand und behandelte die Mischung dreimal mit Diäthyläther. Die vereinigten ätherischen Extrakte wurden mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter Erzielung eines Öls im Vakuum eingedampft, welches beim Stehenlassen fest wurde. Der Feststoff wurde aus einer Mischung von Petroläther (Siedepunkt

709829/1070

40 bis 60°C) und Diäthyläther umkristallisiert, wobei man 2,21g Methyl-(+)-7[4-hydroxy-5-oxocyclopent-1-enyl]-heptanoat mit einem F. von 62,5 bis 63,5°C erhielt.

Elementaranalyse: $C_{13}H_{20}O_4$

berechnet: C 65,0, H 8,4 %,

gefunden: C 65,0, H 8,5 %.

Bezugsbeispiel

Man fügte 13,0 ml einer 1,0 M-Lösung von tert.-Butyllithium in Pentan rasch unter Verwendung einer Spritze zu einer gerührten Lösung von 2,10 g (+)-3-(1-Äthoxy)-äthoxy-1-jod-trans-oct-1-en in 50 ml trockenem Diäthyläther bei -70 bis -80°C in einer Atmosphäre von trockenem Argon. Die erhaltene Mischung wurde bei -70 bis -80°C während weiterer 2 Stunden unter Erzielung der Lösung A gerührt.

Unterdessen fügte man 1,4 ml frisch destilliertes Tri-n-butylphosphin unter Verwendung einer Spritze zu einer Lösung von 2,22 g Tri-n-butylphosphin-kupfer(I)-jodid-Komplex in trockenem Diäthyläther in einer Atmosphäre von trockenem Stickstoff bei Raumtemperatur unter Erzielung der Lösung B.

Die Lösung B wurde unter Verwendung einer Spritze zu der Lösung A übergeführt und die erhaltene gelbe Mischung wurde bei -70 bis -80°C während 50 Minuten gerührt und dann tropfenweise mit einer Lösung von 1,71 g ^{Methyl-}(+)-7-[4-(2-Tetrahydropyranyloxy)-5-oxocyclopent-1-enyl]-heptanoat in 60 ml trockenem Diäthyläther unter Verwendung einer Spritze behandelt, wobei man die Temperatur zwischen -70 und -80°C hielt. Die erhaltene Mischung wurde bei einer Temperatur von -70 bis -80°C eine Stunde lang gerührt und dann auf -18 bis -23°C erwärmt und zwischen -18 und -23°C 45 Minuten gerührt. Die Mischung wurde dann tropfenweise mit 50 ml einer 20-prozentigen Gew/Vol wäßrigen Ammoniumsulfatlösung unter Verwendung einer Spritze behandelt und die erhaltene Mischung wurde anschließend in eine Mischung von

100 ml Diäthyläther und 50 ml 20 % Gew./Vol. kalter wäßriger Ammoniumsulfatlösung gegossen. Die wäßrige Schicht wurde abgetrennt und dreimal mit Diäthyläther extrahiert. Die Extrakte wurden mit der ätherischen Schicht vereinigt und mit 20-prozentiger Gew./Vol. wäßriger Ammoniumsulfatlösung und dann mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum unter Beibehaltung einer Temperatur unterhalb 40°C eingedampft, wobei man 6,88 g eines hellbraunen Öls erhielt. 6,70 g des braunen Öls wurden mit einer Mischung von 65 ml Eisessig, 35 ml Wasser und 10 ml Tetrahydrofuran behandelt und die Mischung wurde 20 Stunden bei 40°C stehengelassen. Die Mischung wurde unter Beibehaltung einer Temperatur von unterhalb 40°C im Vakuum eingedampft. Man fügte 20 ml Toluol zu dem Rückstand und dampfte die Mischung erneut ein, um letzte Spuren an Essigsäure und Wasser zu entfernen, wobei man 6,30 g eines blaßbraunen Öls als Rückstand erhielt.

Ein Anteil von 2,40 g dieses Rückstands wurde an einer Silica-gelsäule (140 g) chromatographiert, wobei man mit einer Mischung von destilliertem Äthylacetat und destilliertem Cyclohexan (1 : 2, auf das Volumen bezogen) eluierte und zwei diastereomere Komponenten von Methyl-7-[2-(3-hydroxyoct-trans-1-enyl)-4-hydroxy-5-oxocyclopentyl]-heptanoat erhielt.

Aufgrund einer Analogie zu bekannten Prostaglandinen wurde das Material (25 mg), das dem Ausgangsmaterial (Komponente "4a") näher lag, als der (+)-(10R- und S, 15S)-11-Deoxy-10-hydroxyprostaglandin-E₁-methylester angesehen [NMR (ca. 5-prozentige Gew./Vol.-Lösung in Deuteriochloroform): Multipletts bei 0,85 - 1,0 δ , 1,05 - 1,95 δ , 2,0 - 2,5 δ , 2,5 - 2,9 δ , 3,8 - 4,4 δ und 5,4 - 5,8 δ , Singulett bei 3,65 δ]. Man reinigte die Komponente 4a (25 mg) weiter durch Dünnschichtchromatographie auf Silicagel, wobei man mit einer Mischung von Dichlormethan und Aceton (7 : 3, auf das Volumen bezogen) eluierte und das gereinigte Produkt (7,3 mg) wurde durch Massenspektrographie

(Molekularion bei 368, starke Ionen bei 297, 265 und 247) untersucht.

30 mg des Materials, das von der Ausgangsverbindung bei der Säulenchromatographie weiter entfernt war (Komponente "4b") wurde für den (+)-(10R- und S, 15R)-11-Deoxy-10-hydroxyprostaglandin-E₁-methylester gehalten.

Das NMR-Spektrum der Komponente 4b war identisch mit demjenigen der Komponente 4a. 30 mg der Komponente 4b wurden weiter durch Dünnschichtchromatographie unter analogen Bedingungen wie sie für die Komponente 4a verwendet wurden, gereinigt und 10,5 mg des gereinigten Produkts besaßen ein Massenspektrum, das identisch mit demjenigen der gereinigten Komponente 4a war.

Das als Ausgangsmaterial verwendete Methyl-(+)-7-[4-(2-tetrahydropyranyloxy)-5-oxocyclopent-1-enyl]-heptanoat wurde wie folgt hergestellt.

Man fügte tropfenweise eine Lösung von 20 mg p-Toluolsulphonsäure in 5 ml trockenem Dichlormethan zu einer gerührten Mischung von 1,2 g Methyl-(+)-7-[4-hydroxy-5-oxocyclopent-1-enyl]-heptanoat (hergestellt wie in Beispiel 3 beschrieben) und 2,3-Dihydropyran in 20 ml trockenem Dichlormethan unter Kühlung, wobei man die Temperatur unterhalb 30°C hielt. Nach einer Stunde fügte man tropfenweise eine weitere Menge von 0,3 g 2,3-Dihydropyran zu und rührte die Mischung eine weitere Stunde. Man fügte 100 mg Pyridin zu und wusch die Mischung mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum, letztlich bei 0,1 mm Hg und 50°C, während 4 Stunden ein, wobei man 1,9 g Methyl-(+)-7-[4-(2-tetrahydropyranyloxy)-5-oxocyclopent-1-enyl]-heptanoat in Form eines braunen Öls erhielt, das rein genug war für die Verwendung in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung.

Die vorliegende Erfindung umfaßt auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die zumindest ein Cyclopentanderivat der Formel I oder wenn R^2 ein Wasserstoffatom bedeutet, ein nicht toxisches Salz desselben zusammen mit einem pharmazeutischen Träger oder Überzugsmaterial enthalten. In der klinischen Praxis werden die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen normalerweise oral, rektal, vaginal oder parenteral verabreicht.

Feste Zusammensetzungen für die orale Verabreichung umfassen komprimierte Tabletten, Pillen, feinverteilbare bzw. dispergierbare Pulver und Granulate. In derartigen festen Zusammensetzungen sind einer oder mehreren aktiven Verbindungen zumindest ein inertes Verdünnungsmittel, wie Calciumcarbonat, Kartoffelstärke, Alginsäure oder Lactose beigemischt. Die Zusammensetzungen können auch wie es normalerweise üblich ist, weitere Substanzen, die von den inerten Verdünnungsmitteln verschieden sind, beispielsweise Gleitmittel, wie Magnesiumstearat enthalten. Flüssige Zusammensetzungen für die orale Verabreichung umfassen pharmazeutisch annehmbare bzw. verträgliche Emulsionen, Lösungen, Suspensionen, Sirupe und Elixiere, die inerte Verdünnungsmittel, wie sie üblicherweise nach dem Stand der Technik verwendet werden, wie Wasser und flüssiges Paraffin enthalten. Außer den inerten Verdünnungsmitteln können derartige Zusammensetzungen auch Adjuvantien, wie Netz- und Suspendiermittel, süßende, geschmackgebende und Aroma verleihende sowie konservierende Mittel enthalten. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen für die orale Verabreichung umfassen auch Kapseln aus absorbierbarem Material, wie Gelatine, die ein oder mehrere der aktiven Substanzen bzw. Wirkstoffe mit oder ohne Zugabe von Verdünnungsmitteln oder Excipienten enthalten.

Feste Zusammensetzungen für die vaginale Verabreichung umfassen Pessare, die in an sich bekannter Weise formuliert sind und eine oder mehrere der aktiven Verbindungen enthalten.

Feste Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung umfassen

Suppositorien, die in an sich bekannter Weise formuliert sind und eine oder mehrere aktive Verbindungen enthalten.

Erfindungsgemäße Präparationen für die parenterale Verabreichung umfassen sterile wäßrige oder nicht-wäßrige Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen. Beispiele für nicht-wäßrige Lösungsmittel oder Suspendiermedien sind Propylenglykol, Polyäthylenglykol, pflanzliche Öle, wie Olivenöl und injizierbare organische Ester, wie Äthyloleat. Diese Zusammensetzungen können auch Adjuvantien enthalten, wie Konservierungs-, Netz-, Emulgier- und Dispergiermittel. Sie können beispielsweise durch Filtration durch ein Bakterien zurückhaltendes Filter, durch Einbringen von Sterilisierungsmitteln in die Zusammensetzungen, durch Bestrahlung oder durch Erhitzen sterilisiert werden. Sie können auch in Form von sterilen festen Zusammensetzungen hergestellt werden, die in sterilem Wasser oder einem anderen sterilen injizierbaren Medium unmittelbar vor der Verwendung gelöst werden können.

Der Prozentanteil an Wirkstoff in den Zusammensetzungen gemäß der Erfindung kann variiert werden, wobei es erforderlich ist, daß er in einem derartigen Anteil vorliegt, daß eine geeignete Dosierung für die gewünschte therapeutische Wirkung erreicht wird. Offensichtlich können verschiedene Einheitsdosierungsformen zu etwa der gleichen Zeit verabreicht werden.

Im allgemeinen sollten die Präparate normalerweise zumindest 0,025 Gewichtsprozent an Wirkstoff bei der Verabreichung durch Injektion enthalten. Bei der oralen Verabreichung enthalten die Präparate normalerweise zumindest 0,1 Gewichtsprozent Wirkstoff. Die verwendete Dosis hängt von der nachgesuchten therapeutischen Wirkung, der Art der Verabreichung und der Dauer der Behandlung ab. Beim Erwachsenen betragen die Dosen im allgemeinen zwischen 0,0002 und 2,0 mg/kg Körpergewicht bei der intravenösen Verabreichung, vorzugsweise bei der intravenösen Infusion in einer Geschwindigkeit von 0,0001 und 1,0 mg/kg Körpergewicht pro Minute bei der Verwendung als Hypertensiva und zwischen

0,001 und 0,3 mg/kg Körpergewicht oral bei der Verwendung als Inhibitoren für die Magensäuresekretion. Gewünschtenfalls können diese Dosen den Anforderungen entsprechend wiederholt werden.

Das folgende Beispiel erläutert pharmazeutische Zusammensetzungen gemäß der Erfindung.

Beispiel 4

Man löste 300 mg (+)-7-(4-Acetoxy-5-oxocyclopent-1-enyl)-heptansäure in 1 ml Äthanol und fügte die erhaltene Lösung zu 12 ml einer wäßrigen Lösung von 50 mg Natriumcarbonat. Man fügte dann 2 ml 0,9 prozentige Gew./Vol. wäßrige Natriumchloridlösung zu, um ein Endvolumen von 15 ml zu erreichen. Die Lösung wurde dann sterilisiert, indem man durch ein Bakterien zurückhaltendes Filter leitete und in 1,5 ml Anteilen in 5-ml-Ampullen eingebracht, um 30 mg Heptansäurederivat (in Form seines Natriumsalzes) je Ampulle zu erhalten. Der Ampulleninhalt wurde gefriergetrocknet und die Ampullen wurden verschlossen. Der Inhalt einer Ampulle in einem geeigneten Volumen, z. B. 2 ml an sterilem Wasser oder physiologischer Salzlösung ergab eine Lösung, die für die Verabreichung durch Injektion verwendungsbereit war.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.